

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-114540
(43)Date of publication of application : 07.08.1996

(51)Int.Cl.

G01N 21/27

(21)Application number : 06-249474

(71)Applicant : OLYMPUS OPTICAL CO LTD
COMPUCYTE CORP

(22)Date of filing : 14.10.1994

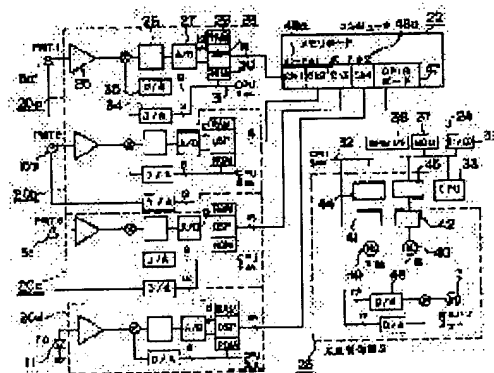
(72)Inventor : KITAGAWA HISAO
LEE D KAMENSKI

(54) SCAN TYPE OPTICAL MEASURING DEVICE

(57)Abstract:

PURPOSE: To improve the processing efficiency of a computer by efficiently transferring the detection data to the computer in the case of two-dimensionally scanning on a sample by a light beam and data-processing the detection data by the computer to create the scan image data and the processed data.

CONSTITUTION: Memory boards 48a-48b are mounted on an expansion slot in a computer 22, the detection data is once stored in the memory boards, and the computer reads out the detection data stored in the memory boards to be data-processed. On the mounted memory boards, a memory circuit for storing data is provided on each of photo detectors, and a pair of bank memories for forming each memory circuit are alternately switched with a fixed period to the writable state for data from the data transfer means and to the readable state in the data read-out means from the computer by a bank memory switching means.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-114540

(43) 公開日 平成8年(1996)5月7日

(51) Int.Cl.⁹

G 0 1 N 21/27

識別記号

庁内整理番号

A

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平6-249474

(22) 出願日 平成6年(1994)10月14日

(71) 出願人 000000376

オリンパス光学工業株式会社
東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号

(71) 出願人 594169879

コンピュサイト・コーポレーション
アメリカ合衆国、マサチューセッツ州
02142、ケンブリッジ、メイン・ストリー
ト 238

(72) 発明者 北川 久雄

東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目43番2号 オリ
ンパス光学工業株式会社内

(74) 代理人 弁理士 鈴江 武彦

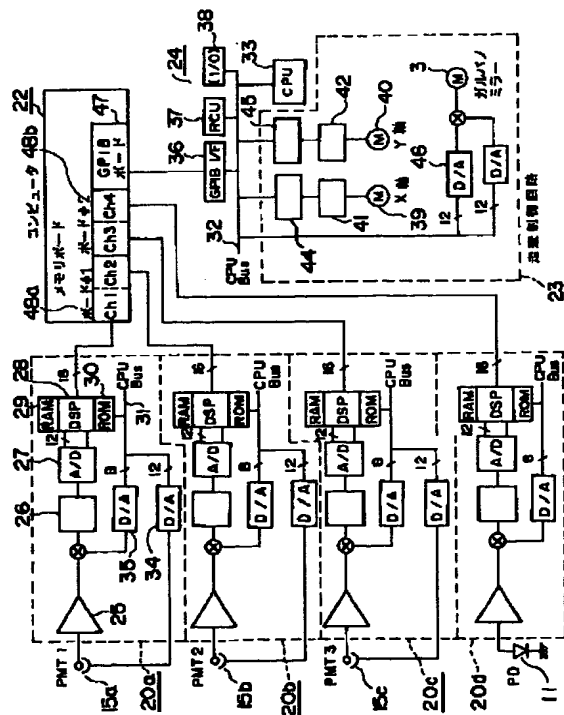
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 走査型光学測定装置

(57) 【要約】

【目的】 標本上を光ビームで二次元走査して検出データをコンピュータでデータ処理して走査画像データ及び処理データを作成する場合における、検出データを効率的にコンピュータへ転送して、コンピュータの処理効率を向上させる。

【構成】 コンピュータ22内の拡張スロットにメモリボード48a~48bを実装して、このメモリボードに検出データを一旦記憶し、コンピュータはこのメモリボードに記憶された検出データを読み出してデータ処理する。また、実装されたメモリボード上にデータ記憶用のメモリ回路を各々の光検出器毎に設け、各々のメモリ回路を構成する一対のバンクメモリ51a、51bが、バンクメモリ切換手段によって、データ転送手段からのデータが書込可能状態と、コンピュータからのデータ読出手段における読出可能状態とに、一定周期で交互に専従するよう切換える。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 標本上を光ビームで二次元走査し、標本からの透過光、反射光、散乱光及び蛍光等の複数の検出光のうち少なくとも一つの検出光又は任意の組合せ検出光を検出し、走査画像データ及びこの走査画像を画像処理した処理データのうちの少なくとも一つのデータを作成する走査型光学測定装置において、前記標本からの各検出光を光電変換する複数の光検出器と、

この各光検出器からの光電信号を A/D 変換する複数の A/D 変換器と、

前記各光検出器毎にそれぞれ一対のバンクメモリを有したメモリ回路が形成されたメモリボードと、

前記各 A/D 変換器にて A/D 変換された各光電信号の各デジタルデータを前記メモリボードへ転送するデータ転送手段と、

前記メモリボードが実装される拡張スロット及び前記メモリボードの各メモリ回路に記憶された各デジタルデータを読出すデータ読出手段を有し、このデータ読出手段にて読出したデータに基づいて前記走査画像データ及び処理データを作成するコンピュータと、

前記一対のバンクメモリを、一つの期間内において前記データ転送手段からのデータを一方のバンクメモリに書込可能状態に制御するとともに他方のバンクメモリに記憶されたデータを前記データ読出手段における読出可能状態に制御し、次の期間内において前記一方のバンクメモリに記憶されたデータを前記データ読出手段における読出可能状態に制御するとともにデータ転送手段からのデータを前記他方のバンクメモリに書込み可能状態に制御するバンクメモリ切換手段とを備えた走査型光学測定装置。

【請求項 2】 前記メモリボード上に形成された前記一対のバンクメモリは、前記コンピュータからの制御信号に従って、前記コンピュータのメモリアクセス領域から切離されることを特徴とする請求項 1 記載の走査型光学測定装置。

【請求項 3】 1 枚のメモリボード上に前記各光検出器に対応する複数のメモリ回路が実装されることを特徴とする請求項 1 記載の走査型光学測定装置。

【請求項 4】 前記走査手段における走査線一本当りの画素数の設定が可変であることを特徴とする請求項 1 記載の走査型光学測定装置。

【請求項 5】 前記走査手段は、光学的偏向手段によって光ビームを主走査方向に 1 次元走査し、この走査方向と直交する副走査方向に前記標本を物理的又は機械的に移動させて標本上を光ビームで二次元走査することを特徴とする請求項 1 記載の走査型光学測定装置。

【請求項 6】 前記標本は細胞集団であり、個々の細胞が単独又は複数の蛍光標識で生化学的に標識されており、光学的ビームで励起された各蛍光標識からの蛍光を

各細胞毎に同時測定することを特徴とする請求項 1 記載の走査型光学測定装置。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【産業上の利用分野】 本発明は、標本上を光ビームで二次元走査し、標本からの透過光、反射光、散乱光及び蛍光等の検出光を測定して、走査画像データやこの走査画像を画像処理した処理データを作成する走査型光学測定装置に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来、走査型光学測定装置として、スライドガラス上の細胞集団を光ビームを収束させたスポットで走査し、この細胞集団の個々の細胞が発する蛍光等を検出し、データ処理する走査型サイトメーターの技術が特開平 3-255365 号公報に開示されている。

【0003】 この公報に開示された走査型サイトメーターにおいては、細胞がスライドガラス上に静置されておりレーザスポットが光学的および機械的に走査される。一方、フローサイトメーターは、レーザ及びこのレーザビームを収束させたスポットが固定され、このスポット上を単離浮遊液状態の細胞がジェット水流として流れ出る。したがって、走査型サイトメーターはこの走査手法の基本構成においてフローサイトメーターと異なる。

【0004】 しかし、走査型サイトメーターは、蛍光色素で生化学的に標識された生物細胞集団にレーザスポットを照射・励起し、個々の細胞が発する蛍光を測光し、得られたデータを細胞集団の免疫学的特性、遺伝学的特性、細胞増殖性等を表す統計的なデータとして提示することを目的としている点においては、フローサイトメーターと同一である。

【0005】 この走査型サイトメーターに類似した機械的構造を有した装置として走査型レーザ顕微鏡がある。しかし、この走査型レーザ顕微鏡は細胞内の構造や細胞の形態的特性を明らかにすることを目的としており、一つ一つの細胞の画像を提示することを目的としている。すなわち、その使用目的が異なる。走査型サイトメーターにおいては、走査画像データは一旦コンピュータ等からなる画像処理装置内に形成されたバッファメモリに取込まれるが、そのうちの細胞及びその近傍のデータだけが画像処理され、個々の細胞毎の蛍光値や、X、Y 座標位置などの数値データのみが記録保持される。画像データは、いわば“使い捨て”であり、細胞及びその近傍のデータが抽出処理された後は、次の走査領域の画像データが収集された時点で破棄される。

【0006】 しかし、光学系のみを見た場合には、走査型サイトメーターは、非共焦点（ノンコンフォーカル）の走査型レーザ顕微鏡と原理的に同じである。但し、走査型サイトメーターにおいては、数千～数万個の細胞をスライドガラス上で走査するため、走査型レーザ顕微鏡に対し、走査領域が広い（数十 mm 角程度）こと、標本

上でのレーザスポットサイズが大きい(約2~4ミクロン)こと、及び標本上でのサンプリング間隔(画素サイズ)が大きい(約1~2ミクロン)という特徴がある。

【0007】このように、走査型サイトメーターでは走査領域が広いため、走査画像データを記憶するバッファメモリの記憶容量に応じて走査画像の大きさを設定し、画像一枚、一枚に相当する各走査領域を順次走査して処理することを繰り返す必要がある。この画像一枚相当の走査領域を“ストリップ”と称する。

【0008】一方、タンパク質等の細胞内成分に対する蛍光標識として、通常の蛍光顕微鏡用途でも実績のあるFITC(Fluorescein Isothiocyanate)が最も一般的に用いられている。しかし、単一の蛍光標識では細胞の細胞生物学的な特性の一つしか測定できない。

【0009】これに対し、より多くの細胞生物学的情報を得るため、分光特性の異なる異種・複数の蛍光色素をFITCと併用してマルチパラメーター測定を行う手法が細胞生物学の研究分野で主に採用されており、臨床医学への応用が走査型レーザ顕微鏡やフローサイトメーターなどで模索されており、走査型サイトメーターにおいても同様のマルチパラメーター測定を行うことが期待されている。

【0010】上述した特開平3-255365号公報に開示されている走査型サイトメーターにおいては、デジタル化された走査中の光電信号データを、コンピュータ内の拡張スロットに実装されたデータ収集ボード上のバッファメモリに一旦記憶し、このバッファメモリから、DMA(ダイレクト・メモリ・アクセス)方式を用いて前記データをコンピュータ上の主メモリへ転送している。この方式は、例えば走査型レーザ顕微鏡のように走査画像データ全体をコンピュータへ転送して画像として表示したり、画面全体に均一な画像処理を行うことを前提とした装置においては非常に有用である。

【0011】しかし、走査型サイトメーターで測定対象となる一般的な標本は、外科手術や内視鏡的手法による穿刺生検において患者から採取された臨床組織標本をスライドガラス上にスタンプ(タッチ)するか塗抹(スメア)して作成される。したがって、標本としての細胞はスライドガラス上にランダムに散在している。

【0012】このため、走査型サイトメーターにおいては、処理速度を向上させるために、走査画像の中にまばらに点在する細胞領域のデータのみ抽出し、この細胞領域のデータのみを画像処理することが必要であり、特開平3-255365に開示されているような画像処理(“近傍”による処理)方法が提唱された。

【0013】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、DMA方式を用いてデータをコンピュータ上の主メモリへ転送するデータ転送手法は、走査型レーザ顕微鏡のように走査画像データ全部を転送・表示する目的には適するが、

走査型サイトメーターにおいて、標本が例えばスライドガラス単位面積当たり細胞数の少ないまばらな場合のように、走査画像データのうちのごく一部の細胞とその近傍の走査データのみを処理する目的には必ずしも効率的な手法ではない。

【0014】この場合、むしろ走査画像データ全部を転送して処理するよりも、細胞近傍の走査データだけを抽出して処理するほうが効率的であり、処理速度の向上が期待できる。例えば、最も極端な場合、偶然にスライドガラス上の走査領域に細胞が存在しなかった場合、DMA方式を採用した装置では走査画像データ全部を転送して画像処理しても細胞が発見できない事態となる。

【0015】したがって、むしろ、走査画像データを転送せずに画像処理で細胞の検出を行い、細胞が検出できなければ即座に次の領域を走査する手法が、広範囲を走査し数千~数万個に及ぶ多数の細胞を測定する用途に適している。特に、複数の蛍光標識を用いたマルチパラメーター測定においては、DMA方式による転送データ量は2倍、3倍、4倍とパラメーター数に比例して増え、無駄なデータ転送を倍加させることになる。

【0016】すなわち、走査型サイトメーターにおいて、DMA方式を用いて走査画像データをコンピュータ上の主メモリへ転送することは、たとえ標本上の細胞がまばらな場合であっても走査画像データ全体を転送するため、無駄なデータ転送が多くなる問題がある。

【0017】本発明は、このような事情に鑑みてなされたものであり、各光検出器で検出されたデータを直接画像処理用のコンピュータに転送しなくて、一旦メモリボードに記憶保持し、このメモリボードに対してコンピュータがランダムにアクセスできるように構成し、コンピュータは必要なデータのみを取込んで処理でき、細胞集団の測定を効率的にかつ高速に実施することができる走査型光学測定装置を提供することを目的とする。

【0018】

【課題を解決するための手段】上記課題を解消するために本発明は、標本上を光ビームで二次元走査し、標本からの透過光、反射光、散乱光及び蛍光等の複数の検出光のうち少なくとも一つの検出光又は任意の組合せ検出光を検出し、走査画像データ及びこの走査画像を画像処理した処理データのうちの少なくとも一つのデータを作成する走査型光学測定装置において、標本からの各検出光を光電変換する複数の光検出器と、この各光検出器からの光電信号をA/D変換する複数のA/D変換器と、各光検出器毎にそれぞれ一対のバンクメモリを有したメモリ回路が形成されたメモリボードと、各A/D変換器にてA/D変換された各光電信号の各デジタルデータをメモリボードへ転送するデータ転送手段と、メモリボードが実装される拡張スロット及びメモリボードの各メモリ回路に記憶された各デジタルデータを読み出すデータ読出手段を有し、このデータ読出手段にて読出したデータ

に基づいて走査画像データ及び処理データを作成するコンピュータと、一対のバンクメモリを、一つの期間内においてデータ転送手段からのデータを一方のバンクメモリに書込可能状態に制御するとともに他方のバンクメモリに記憶されたデータをデータ読出手段における読出可能状態に制御し、次の期間内において前記一方のバンクメモリに記憶されたデータをデータ読出手段における読出可能状態に制御するとともにデータ転送手段からのデータを前記他方のバンクメモリに書込み可能状態に制御するバンクメモリ切換手段とを備えている。

【0019】また、別の発明においては、上記発明の走査型光学測定装置において、メモリボード上に形成された一対のバンクメモリは、コンピュータからの制御信号に従って、コンピュータのメモリアクセス領域から任意に切離可能可能としている。

【0020】さらに、別の発明においては、同じく上記発明の走査型光学測定装置において、1枚のメモリボード上に各光検出器に対応する複数のメモリ回路が実装されている。

【0021】別の発明においては、走査手段における走査線一本当りの画素数の設定が可変である。また、別の発明においては、前記走査手段は、光学的偏向手段によって光ビームを主走査方向に1次元走査し、この走査方向と直交する副走査方向に標本を物理的又は機械的に移動させてこの標本上を光ビームで二次元走査する。

【0022】さらに、別の発明においては、標本は細胞集団であり、個々の細胞が単独又は複数の蛍光標識で生化学的に標識されており、光学的ビームで励起された各蛍光標識からの蛍光を各細胞毎に同時測定する。

【0023】

【作用】このように構成された走査型光学測定装置においては、コンピュータ内の拡張スロットに実装されたメモリボード上にデータ記憶用のメモリ回路を各々の光検出器毎に設け、各々のメモリ回路を構成する一対のバンクメモリが、バンクメモリ切換手段によって、データ転送手段からのデータが書込可能状態と、コンピュータからのデータ読出手段における読出可能状態とに、交互に専従するよう切換えられる。

【0024】このように構成することにより、メモリポート上のメモリのデータを全部コンピュータの主メモリへ転送する必要がなく、コンピュータが直接メモリボード上のメモリにアクセスして必要な部分、すなわち細胞およびその近傍領域のみのデータを読出して画像処理することができる。

【0025】また、一対のバンクメモリを、コンピュータがアクセスする用途と標本に対する新たな走査領域を走査して走査データを書き込む用途とに交互に切り換えながら同時に使用している。したがって、コンピュータによる一つの走査領域（ストリップ）のデータ処理と、走査手段による次の走査領域（ストリップ）の走査処理

とが同時に並行して実行可能となる。よって、コンピュータへの走査データの取込と取込んだデータの画像処理とを効率よく高速に行うことが可能となる。

【0026】また、別の発明においては、走査画像及び処理画像を作成するコンピュータは、自己のメモリアクセス領域から拡張スロットに装着されたメモリボードの一対のバンクメモリのメモリ領域を外すことによって、このバンクメモリを使用していない場合におけるアクセス領域を他のメモリのメモリ領域に設定可能となり、コンピュータのメモリアクセスの自由度が向上する。

【0027】また、1枚のメモリボードに複数のメモリ回路を形成することによって、コンピュータ及び測定装置全体のハード構成を簡素化できる。さらに、走査線一本当りの画素数の設定が可変であるので、最終的に得られる画像の解像度を任意に変更できる。

【0028】さらに、例えばガルバノミラー等の光学的偏向手段と例えば走査ステージ等でもって標本自体を移動させる移動手段とを備えることによって、標本上を光ビームで簡単に二次元走査可能となる。

【0029】また、標本が細胞集団の場合は、個々の細胞が単独又は複数の蛍光標識で生化学的に標識されているので、光学的ビームで励起された各蛍光標識からの蛍光を各細胞毎に同時測定することによって、より詳細に標本を解析できる。

【0030】

【実施例】以下本発明の一実施例を図面を用いて説明する。図1は実施例の走査型光学測定装置の機械的構成及び光学的構成を示す模式図であり、図2は同装置の電気的構成を示すブロック図であり、図3はコンピュータ内の拡張スロットに実装されるメモリボードの詳細構成を示すブロック図である。

【0031】まず、図1を用いて実施例装置の機械・光学的構成を説明する。レーザ光源1から出射されたレーザビームは、スポット投影レンズ18で適宜集光された後、ダイクロイックミラー2で反射され、さらに紙面に直交する回転軸を中心に回転するガルバノミラー3で反射された後、瞳投影レンズ4で対物像面に結像し、その後、光路切換ミラー5へ入射される。したがって、レーザビームは回転するガルバノミラー3の存在によって光路切換ミラー5位置において紙面上の上下方向に走査される。

【0032】レーザビームは光路切換ミラー5で反射された後、対物レンズ6に入射し、標本7上に結像される。よって、標本7上に結像されたレーザスポットは標本7面で紙面の左右方向に走査される。レーザビームをガルバノミラー3による光学偏向手段で左右方向に走査すると同時に、走査ステージ17を紙面に直交する方向に移動させることにより、標本7面はレーザスポットにて二次元走査される。

【0033】標本7上の細胞に予め生化学的に標識され

た蛍光色素は、このレーザ光（レーザスポット）によって励起されて蛍光を放射する。標本7からの蛍光は、前述した光路を逆に遡り、対物レンズ6、光路切換ミラー5、瞳投影レンズ4、ガルバノミラー3を経てダイクロイックミラー2を上方へ透過する。ダイクロイックミラー2を透過した蛍光はバリアフィルタ13を通過し集光レンズ14で光電子増倍管（PMT1）15の受光面に集光される。

【0034】一方、標本7上の細胞によって散乱された散乱光は標本7を下方へ透過した光と共にコンデンサレンズ8で集光され、ビームスプリッター9で反射された後にリングスリット10に入射する。リングスリット10は標本7からの透過光を遮光し、散乱光のみを通過させて、フォトダイオード（PD）11の受光面へ入射させる。

【0035】以上説明した機械的及び光学的構成を有した走査型光学測定装置においては、標本7上をレーザスポットで二次元走査し、この標本7からの蛍光および散乱光は光電子増倍管15及びフォトダイオード11で検出される。

【0036】なお、図1においては、一種類の蛍光色素を用いる場合のみを示したが、ダイクロイックミラー2、バリアフィルタ13、光電子増倍管（PMT2、PMT3）15を追加することによって、複数の蛍光色素からの波長の異なる蛍光を同時に検出できる。

【0037】前記光路切換ミラー5はレーザ光の光路に対して挿脱可能に設けられており、この光路切換ミラー5を光路から取り除くことにより、標本7の像を顕微鏡観察光学系16へ導くことができる。そして、透過照明光源12や落射照明光源19による照明を用いて通常の顕微鏡として用いることが可能である。その結果、観察者は標本7の透過像や蛍光像を肉眼で顕微鏡観察したりテレビカメラや写真撮影装置で顕微鏡投影することができる。

【0038】次に、図2を用いて実施例装置の電気的構成を説明する。この実施例の走査型光学測定装置に組込まれた電気回路は、図示するように、大きく分けて、3本の光電子増倍管15a、15b、15c（PMT1、2、3）から得られる各蛍光強度に対応する電気信号を画像データに変換する3つの信号処理回路20a、20b、20cと、フォトダイオード11から得られる散乱光強度に対応する電気信号を画像データに変換する信号処理回路20dと、各信号処理回路20a～20dから得られる画像データを処理して走査画像及び処理画像を作成するコンピュータ22と、標本7上をレーザスポットで二次元走査させるための走査制御回路23と、各信号処理回路20a～20d及び走査制御回路23の動作を制御する本体制御部24とで構成されている。

【0039】まず、信号処理回路20aを説明する。光検出器としての光電子増倍管（PMT1）15aで検出

した光電信号はヘッドアンプ25で増幅された後、アナログ積分器26で高周波の雑音成分が除去される。雑音成分が除去された光電信号はA/D変換器（A/D）27で12ビットのデジタル信号に変換された後、DSP（ディジタル・シグナル・プロセッサ）28によって信号処理される。

【0040】このDSP28による代表的な信号処理は信号のデジタル加算である。このデジタル加算処理により、例えば12ビットのデジタル信号を16回加算して16ビットまで拡張して測定精度を向上させる。この場合、標本7上の同一位置を繰り返し走査するために前述した走査ステージ17の移動動作を一時停止させるか、又は走査ステージ17の移動速度を16分の1に低下する。この加算演算は走査線一本分の信号を記憶するラインバッファメモリを用いて実行される。よって、DSP28にはこの信号処理を実行するためにRAM（ランダム・アクセス・メモリ）29と処理プログラムを格納するROM（リード・オンリー・メモリ）30とが接続されている。DSP28にて信号処理されたデータはコンピュータ22へデータ転送される。

【0041】信号処理回路20a内のCPUバス31は本体制御部24のCPUバス32に接続されている。そして、本体制御部24のCPU33は、CPUバス31、32を介して前記光電子増倍（PMT1）15aの陰極へD/A変換器34を介して電圧を印加して増倍率を制御する。さらに、CPU33は、光電子増倍管（PMT1）15aで検出した光電信号のオフセット調整電圧をD/A変換器35を介して光電気信号に印加する。

【0042】他の光電子増倍管（PTM2、PTM3）15b、15cに対する信号処理回路20b、20cは上述した光電子増倍管（PTM1）15aに対する信号処理回路20aと同一構成であるので説明を省略する。また、フォトダイオード11に対する信号処理回路20dも他の信号処理回路20a～20cとほぼ同一であるが、この信号処理回路20dには陰極電圧印加用のD/A変換器34は備えられていない。

【0043】次に、本体制御部24及び走査制御回路23を説明する。本体制御部24のCPUバス32には、前記CPU33、コンピュータ22との間で各種通信を行うためのGP I Bインタフェース制御回路（GP I B I/F）36、RCU37、入出力回路38が接続されている。さらに、CPUバス32には、走査ステージ17をX軸、Y軸方向へ移動させる2個のステッピングモータ39、40の駆動回路41、42を制御するモータ制御回路44、45、ガルバノミラー3を駆動する波形を生成する波形発生回路、生成された波形をガルバノミラー3へ印加するためのD/A変換器46等が接続されている。

【0044】したがって、本体制御部24は、走査制御回路23を介して、走査ステージ17及びガルバノミラ

ー3の動作を制御することによって、標本7上をレーザスポットで任意に二次元走査させることが可能となる。

【0045】次に、コンピュータ22を説明する。このコンピュータ22には、IEEE・488規格に基づくGPIB制御を行うGPIBボード47が設けられており、本体制御部24側のGPIBインタフェース制御回路36を介して、本体制御部24のCPU33と間で通信を行うことが可能である。

【0046】実施例測定装置で用いるコンピュータ22は、IBM社PC/AT又はその互換機であり、コンピュータ・モニタディスプレイ用のビデオ・グラフィック・アダプター(VGA)ボード以外に三つの16ビットISA(Industry Standard Architecture)拡張スロットを有している。三つの拡張スロットは2枚のメモリボード48a、48bと前述した1枚のGPIBボード47が実装される。

【0047】このコンピュータ22及びこのコンピュータ関連部品として実施測定装置で採用した市販品は、コンピュータ22がGateway社(USA)の4DX-33V型(Intel社製CPU、80486DX-33を使用)PCコンピュータであり、GPIBボード47がNational Instruments社(USA)製のAT-GPIB型ボードである。

【0048】また、2枚のメモリボード48a、48bは16ビットISA拡張スロットに適合する形状に設計しており、このメモリボードに2チャンネル分のメモリ回路が実装されている。一枚のメモリボード48a、48bに複数チャンネル分のメモリ回路を実装することにより、限られた数の拡張スロットを有効利用でき、小型で拡張スロット数の少ないコンピュータ22を用いても実施例測定装置のシステムを構築することが可能である。そして、図示するように、一方のメモリボード48aのチャンネル1のメモリ回路に信号処理回路20aからの転送データが入力され、チャンネル2のメモリ回路に信号処理回路20bからの転送データが入力される。さらに、他方のメモリボード48bのチャンネル3のメモリ回路に信号処理回路20cからの転送データが入力され、チャンネル4のメモリ回路に信号処理回路20dからの転送データが入力される。

【0049】図3にコンピュータ22の拡張スロットに実装された一方のメモリボード48aの1チャンネル分のメモリ回路のブロック図を示す。メモリ回路の一方側には図2に示した信号処理回路20a内のDSP28に対する信号を入出力するコネクタ49が設けられており、メモリ回路の他方側にはコンピュータ本体に接続される16ビットISAスロットプラットホーム(コネクタ)50が設けられている。

【0050】このメモリ回路は、2メガバイト(2MB)の容量を有した2個のバンクメモリ51a、51bが組込まれている。1データ長は16ビットであるので

1バンクメモリ51a、51b当り1メガワード(1MW)の画像データを記憶できる。したがって、1走査線当り512画素で画像を構成する場合、512×2048画素分の走査領域が走査の単位(ストリップ)である。ここで、1走査線当りの画素数を1024、512、256、128と設定可変にすれば、1つのストリップの画素構成1024×1024、512×2048、256×4096、128×8192と可変することが可能である。

【0051】ガルバノミラー3の走査周波数を上げることには一定限度があるが、走査角度を広くしたり狭くしたりして走査線毎の画素数を加減することが可能であり、これにより単位時間当たりのデータ収集量を変化させることができる。このとき、装置本体側のレーザスポットで標本7を走査する速度と一つのストリップをコンピュータ22が画像処理を行う処理速度の兼ね合いで、走査速度が処理速度より早ければ1走査線当りの画素数を減らして細長く走査させて単位時間当たりのデータ収集量を減らす。一方、走査速度が処理速度より遅ければ1走査線当りの画素数を増やして太短く走査させて単位時間当たりのデータ収集量を増やす。そして、走査速度と処理速度とがバランスした時に、システム全体としては装置本体側でもコンピュータ22側で処理待ち時間及び走査待ち時間がなくなり、細胞計測を最も高速に行うことができる。

【0052】信号処理回路20aのDSP28からメモリ回路の制御回路53へ送信される信号は、16ビットデータ、データ転送クロック、メモリ回路のデータ入力部を初期化するセットアップ信号、メモリボード48a上の書込アドレスカウンタ54をクリアするカウントクリア信号、データ転送が終了したことを示すデータエンド信号、データ転送中における異常発生有無を示すエラー信号である。

【0053】逆に、メモリ回路の制御回路53から信号処理回路20aのDSP28へ送信する信号は、バンクメモリ51a、51bに対するデータ書込みが待ち状態になったことを示すリクエスト信号である。

【0054】また、メモリ回路の制御回路53からコンピュータ22への信号伝達は予め割付けたI/O52のアドレス(I/Oアドレス)のデータをコンピュータ22が読取ることによって実施される。

【0055】一方、コンピュータ22からメモリ回路の制御回路53への信号伝達は同じく予め割付けたI/O52のアドレス(I/Oアドレス)のデータをコンピュータ22がこのI/O52に書込むことにより実施される。このとき、書込まれたデータの最下位ビットが0か1か(例えばデータ×0_Hと×1_H)を認識することで信号の確認を行う。

【0056】I/O52で授受されるメモリ回路の制御回路53からコンピュータ22への信号は、メモリ回路

のいずれか一方のバンクメモリ51a, 51bがコンピュータ22側からアクセス可能状態に移行したことを示すイネーブル信号、及びデータ転送中又はデータ書込中における異常発生の有無を示すエラー信号である。

【0057】逆に、I/O52で授受されるコンピュータ22からメモリ回路の制御回路53への信号は、コンピュータ22側からメモリ回路を初期化するセットアップ信号、及びメモリ回路からのイネーブル信号をコンピュータ22側で確認した後イネーブル信号をクリアするクリア信号である。また、コンピュータ22側が一つのバンクメモリ51a, 51bに記憶された1ストリップ分の画像データ処理を行っている状態を知らせるプロセスエンド信号及び前記セットアップ信号はバンク切替回路56へ入力される。

【0058】バンク切替回路56は、制御回路53からのバンク選択信号に基づいて、コンピュータ22に接続されたバンクメモリ51aと16ビットISAブラットホーム（コネクタ）50との間に介挿されたゲートバッファ55aを遮断／導通させる。同様に、バンクメモリ51bと16ビットISAブラットホーム50との間に介挿されたゲートバッファ55bを導通／遮断させる。なお、各ゲートバッファ55a, 55bを同時に導通状態及び同時に遮断状態にしない。

【0059】このような構成のメモリ回路において、信号処理回路20aのDSP28からデータ転送された16ビットのデータは制御回路53がメモリライト（書込）信号で指定するいずれか一方のバンクメモリ51a, 51bにおける書込アドレスカウンタ54がMPX（マルチプレクサ）57を介して指定するアドレスに書込まれる。

【0060】また、コンピュータ22がデータを読出す場合は、MPX57を介して読出アドレスを指定し、制御回路53がバンク選択信号で指定するいずれか一方のバンクメモリ51a, 51bからゲートバッファ55a, 55bを介して指定したアドレスのデータを読取る。

【0061】また、このメモリボード48aには、メモリボードの仕様を設定する図示しないジャンパーピンコネクタが設けられている。そして、技術者はこのジャンパーピンコネクタを用いて、I/Oのベースアドレスと、実装した2枚のメモリボード48a, 48bを識別するボード番号とをコンピュータ22への実装時にジャンパーピンの挿入位置によって設定する。

【0062】I/O52のベースアドレスは、メモリ回路の制御回路53とコンピュータ22との間での信号の授受に用いる前記I/Oアドレスを設定するもので、コンピュータ22に接続された例えば主メモリ等の他の機器と重複しないように適宜設定する。例えば、0×700_Hで使用し、これをベースアドレスとしてI/O52で授受する各信号を、0×700_Hから順次、0×70

1_H、0×702_H、0×703_H…の各アドレスへ割付ける。

【0063】ボード番号の設定は、コンピュータ22の拡張スロット内に実装した2枚のメモリボード48a, 48b、すなわち、各メモリボード48a, 48bにそれぞれ2チャンネル分のメモリ回路を実装しているので合計4チャンネル分のデータをコンピュータ22がアクセスするときのアドレス設定を決定する。

【0064】各メモリボード48a, 48bにおける1～4の各チャンネルのアドレスは、コンピュータ22の全アドレス領域内において、図4に示すように割付けられている。例えば、メモリボード48aのチャンネル1のメモリ回路は[0800000]_Hから[0A00000]_Hまでの2MBの領域に割付けられており、メモリ回路を構成する各バンクメモリ51a, 51bは当然同一アドレス値が割付けられている。そして、コンピュータ22から一方のバンクメモリ51a, 51bがアクセス可能状態になっている時に、対応するバンクメモリの該当アドレスのデータがコンピュータ22で読取られてデータ処理される。

【0065】次に、上述したように構成された図2～図3に示す電気回路の動作を順番に説明する。測定装置の電源が投入されると、所定の初期化処理が実行される。この初期化処理において、信号処理回路20aのDSP28はメモリボード48aのチャンネル1の図3に示すメモリ回路の制御回路53へメモリ書込みを待状態にさせるセットアップ信号を送り、メモリ回路におけるデータ入力部を初期化する。コンピュータ22は、メモリのセットアップ信号をI/O52を介してメモリ回路の制御回路53へ送出して、メモリ回路のゲートバッファ55a, 55b等のコンピュータアクセス部を初期化する。

【0066】コンピュータ22は、先ずメモリ回路のプロセスエンド信号に相当するI/Oアドレスにデータ×1_Hを書込んでコンピュータ22がバンクメモリ51a, 51bをアクセスしないことを伝達した後、予め設定した座標位置の1ストリップ分の走査領域を走査しデータを収集するGPIBコマンドを本体制御部24のCPU33へ送出する。そして、コンピュータ22は、収集したデータがアクセス可能状態になることを確認するために、メモリ回路のイネーブル信号に該当するI/Oアドレスのデータを繰返しアクセスして待機する（ポーリング状態）。

【0067】メモリ回路の制御回路53はコンピュータ22からのプロセスエンド信号を受けて、信号処理回路20aのDSP28へメモリ書込み待ち状態に移行したことを示すリクエスト信号を送出する。

【0068】以上の準備処理が終了すると、本体制御部24のCPU33は、走査制御回路23を駆動して走査ステージ17を走査開始座標へ移動させた後、ガルバノ

ミラー 3 へ印加する走査波形を発生させながら走査ステージ 17 を移動させて標本 7 上をレーザ光で走査させる。

【0069】信号処理回路 20a の DSP 28 は、CPU バス 32, 31 を介して本体制御部 24 の CPU 33 からのデータ収集命令をうけた後、メモリ回路から出力されている前述したリクエスト信号を確認する。そして、DSP 28 は、図 3 に示すメモリボード 48a のメモリ回路の書込アドレスカウンタ 54 をクリアするカウントクリア信号をメモリ回路に送って書込アドレスを初期化した後、走査と同期してデータ転送クロックと共に 16 ビットデータをメモリ回路へ転送して、制御回路 53 が指定した一方のバンクメモリ 51a に順次データを書込む。

【0070】標本 7 上の 1 ストリップ分の走査領域を走査し終わったら、DSP 28 はメモリ回路にデータ転送が終了したことを知らせるデータエンド信号を送る。データエンド信号を受けたメモリ回路の制御回路 53 は、バンク選択信号を送出して走査データが書込まれた一方のバンクメモリ 48a をコンピュータ 22 がアクセスできる状態に切換えた後、イネーブル信号に該当する I/O アドレスのデータを書換える。

【0071】すると、コンピュータ 22 は、メモリ回路のイネーブル信号に該当する I/O アドレスのデータが変更になったことを読み込む。そして、コンピュータ 22 は、データ転送中又はデータ書込中における異常発生有無を示すエラー信号の I/O アドレスを読み込んで異常無しを確認すると、プロセスエンド信号に相当する I/O アドレスにデータ $\times 0$ を書込んでコンピュータ 22 が一方のバンクメモリ 48a をアクセスしていることをメモリ回路の制御回路 53 へ通知する。

【0072】その後、コンピュータ 22 は、イネーブル信号をクリアし、次の 1 ストリップ分の走査領域を走査してデータを収集する GP IB コマンドを本体制御部 24 の CPU 33 へ送出する。コンピュータ 22 は、収集したデータがアクセスできる状態になることを確認するために、メモリ回路のイネーブル信号に該当する I/O アドレスのデータを繰返しアクセスし（ポーリング状態）、転送されたデータをアクセスして所定の画像演算処理を行う。

【0073】メモリ回路の制御回路 53 はコンピュータ 22 からのイネーブル信号がクリアされると、メモリライト信号を送出して他方のバンクメモリ 51b を DSP 28 からの書込可能な状態に移行させて、DSP 28 へメモリ書込待状態に移行したことを示すリクエスト信号を送出する。

【0074】本体制御部 24 の CPU 33 では、走査ステージ 17 を次のストリップの走査開始座標へ移動させた後、カルバノミラー 3 への走査波形を発生させながら走査ステージ 17 を移動させて標本 7 上をレーザ光で走

査させる。信号処理回路 20a の DSP 28 は、CPU 33 からのデータ収集命令を受領した後、メモリ回路からのリクエスト信号を確認し、メモリボード 48a 上の書込アドレスカウンタ 54 をクリアするカウントクリア信号をメモリ回路に送ってアドレスを初期化した後、走査と同期してデータ転送クロックと共に 16 ビットデータを送り、前回と反対側のバンクメモリ 51b に順次データを書込む。

【0075】標本 7 上の 1 ストリップ分の走査領域の走査処理が終了すると、DSP 28 はメモリ回路の制御回路 53 へデータ転送終了を示すデータエンド信号を送出する。

【0076】このデータエンド信号を送出した時点で、コンピュータ 22 の処理状態及び本体側の走査状況において 2 つの状態が想定される。1 つは最初の 1 ストリップ分のデータ処理をコンピュータ 22 がまだ終了していないのに次のストリップの走査が終了している状態であり、もう 1 つは次のストリップの走査が終了した時には最初の 1 ストリップ分のデータ処理をコンピュータ 22 が既に終了している場合である。

【0077】まず、第 1 の状態、すなわち、最初の 1 ストリップ分のデータ処理をコンピュータ 22 がまだ終了していないのに次のストリップの走査が終了している状態になったときは、コンピュータ 22 は最初の 1 ストリップ分のデータ処理を続行し、この間、本体側はコンピュータのデータ処理が終了するまで待ち状態となる。コンピュータ 22 におけるデータ処理が終了すると、メモリ回路のプロセスエンド信号に相当する I/O アドレスにデータ $\times 1$ を書込んでコンピュータ 22 がバンクメモリ 51a (51b) をアクセスしない情報をメモリ回路の制御回路 53 へ伝える。

【0078】メモリ回路の制御回路 45 は、この情報を受けて次のバンクメモリ 51b (51a) をコンピュータ 22 がアクセス可能に切換えた後、イネーブル信号に該当する I/O アドレスのデータを書換える。コンピュータ 22 はメモリ回路のイネーブル信号に該当する I/O アドレスのデータが変更したことを読み込む。そして、コンピュータ 22 は、データ転送中又は書込み中における異常発生の有無を示すエラー信号の I/O アドレスを読み込んで異常無しを確認し、プロセスエンド信号に相当する I/O アドレスにデータ $\times 0$ を書込んでコンピュータ 22 がバンクメモリ 51b をアクセスしていることを制御回路 53 に伝えた後、イネーブル信号をクリアする。

【0079】さらに、コンピュータ 22 は、次の 1 ストリップ分の走査領域を走査してデータ収集の GP IB コマンドを本体制御部 24 の CPU 33 へ発行し、収集したデータがアクセスできる状態になることを確認するために、メモリ回路のイネーブル信号に該当する I/O アドレスのデータを繰返しアクセス（ポーリング状態）し

ながら、バンクメモリ 51b (51a) に転送されたデータをアクセスして清算処理を行う。

【0080】次に、第2の状態、すなわち、次のストリップの走査が終了した時には最初の1ストリップ分のデータ処理をコンピュータ22が既に終了している状態になるとき、コンピュータ22はデータ処理を終了したら直ちにメモリ回路のプロセスエンド信号に相当するI/Oアドレスにデータ×1_Hを書込んでコンピュータ22がバンクメモリにアクセスしないことをメモリ回路の制御回路53へ伝達する。

【0081】このとき、メモリ回路の制御回路53はDSP28からデータエンド信号が送られてくるまで待ち状態になり、コンピュータ22へイネーブル信号を送出しないので、コンピュータ22は本体側の走査処理が終了するまで待ち状態となる。本体側が次のストリップ分の走査領域を走査し終わったら、DSP28はメモリ回路の制御回路53へデータ転送が終了したことを示すデータエンド信号を送出する。このデータエンド信号を受領したメモリ回路の制御回路53は、走査データの記憶されたバンクメモリ51b (51a) をコンピュータ22がアクセスできる状態に切換えた後、イネーブル信号に該当するI/Oアドレスのデータを書換える。

【0082】コンピュータ22は、メモリ回路のイネーブル信号に該当するI/Oアドレスのデータが変更したことを読み込み、データ転送中又は書込中における異常発生の有無を示すエラー信号のI/Oアドレスを読み込んで異常無しを確認し、プロセスエンド信号に相当するI/Oアドレスにデータ×0_Hを書込んでコンピュータ22がバンクメモリ51b (51a) をアクセスしていることを制御回路53に伝えた後、イネーブル信号をクリアする。

【0083】そして、コンピュータ22は、次の1ストリップ分の走査領域を走査してデータを収集するGPIBコマンドを本体制御部24のCPU33へ送出し、収集したデータがアクセスできる状態に移行することを確認するために、メモリ回路のイネーブル信号に該当するI/Oアドレスのデータを繰返しアクセス（ポーリング状態）しながら、バンクメモリ51b (51a) に転送されているデータをアクセスして清算処理を行う。

【0084】このように、第1、第1のいずれの状態でも本体側の走査処理とコンピュータ22のデータ処理とのいずれか遅い方を一方が待ちながら、予め設定した標本7上の走査領域を一つ一つのストリップ単位毎に走査しデータ処理を行っていくことができる。よって、測定装置全体の処理能力を大幅に向上できる。

【0085】さらに、このように構成された走査型光学測定装置においては、前述したように、走査線一本当たりの画素の数の設定が可変であるので、一つ一つのストリップ単位ごとの装置の走査時間とコンピュータのデータ処理時間とのバランスをとることができ、待ち時間の

ない状態に設定できる。すなわち、本発明の走査型光学測定装置を細胞計測システムとして使用した場合において測定効率を最大化し最高速化できる。

【0086】また、待ち時間のない状態では、二つのバンクメモリ51a、51bが走査測光データ書込用とコンピュータデータ処理用とに交互に切り替わることで、走査測光データの転送とコンピュータによるデータ処理とを同時に行うことができる。

【0087】また、走査測光データを記憶したメモリをコンピュータ22が直接アクセスできるため、走査画像の内の細胞およびその近傍だけを処理し、細胞のない部分は処理を大幅に省略することができる。

【0088】また、初期化状態および最後に走査されたデータをコンピュータ22が処理終了し、メモリ回路のプロセスエンド信号に相当するI/Oアドレスにデータ×1_Hを書き込んだ後、DSP28からのデータ転送がなければ（データエンド信号が来るまで）、2つのバンクメモリ51a、51bはいずれもコンピュータ22からアクセスできる状態にはない。

【0089】すなわち、コンピュータ22から見れば図4の[0000000] から [OFFFfff] まで全アドレス領域のうち前記バンクメモリ51a、51b該当するアドレス領域が一時的に未使用状態になり、たとえコンピュータ22内の拡張スロットにメモリボード48a、48bが実装されていても、必要に応じてこの未使用状態のアドレス領域を他の用途に使用することが可能となる。

【0090】なお、以上の動作説明においては、4つの検出信号のうち1チャンネル分の信号処理について説明したが、装置の電気系ハードウェアはチャンネル1から4までの各チャンネル毎に同一のものを装備しており、また、I/Oアドレスとデータアドレスを各チャンネル毎に互いに重複しないよう設定しているので、4チャンネルまでの複数パラメータ測定を実行できることは言うまでもない。

【0091】また、前述したように、各チャンネル毎のメモリ回路をコンピュータのアドレスアクセスから切離すことができるので、4チャンネル分のメモリーボード48a、48bを実装していても、実際に使用するチャンネルだけをコンピュータアクセスさせて使用することができる。

【0092】

【発明の効果】以上説明したように本発明の走査型光学測定装置においては、各光検出器で検出されたデータを直接画像処理用のコンピュータに転送しなくて、一旦メモリボードに記憶保持している。さらに、メモリボード上の形成されたメモリ回路を一対のバンクメモリで構成している。したがって、コンピュータは必要なデータのみを取込んで処理でき、細胞集団等の測定を効率的にかつ高速に実施することができる。

【図面の簡単な説明】

【図 1】 本発明の一実施例に係る走査型光学測定装置の機械的及び光学的構成を示す模式図

【図 2】 同実施例装置の電氣的構成を示すブロック図

【図 3】 同実施例装置のコンピュータに装着されるメモリボードの概略構成を示すブロック図

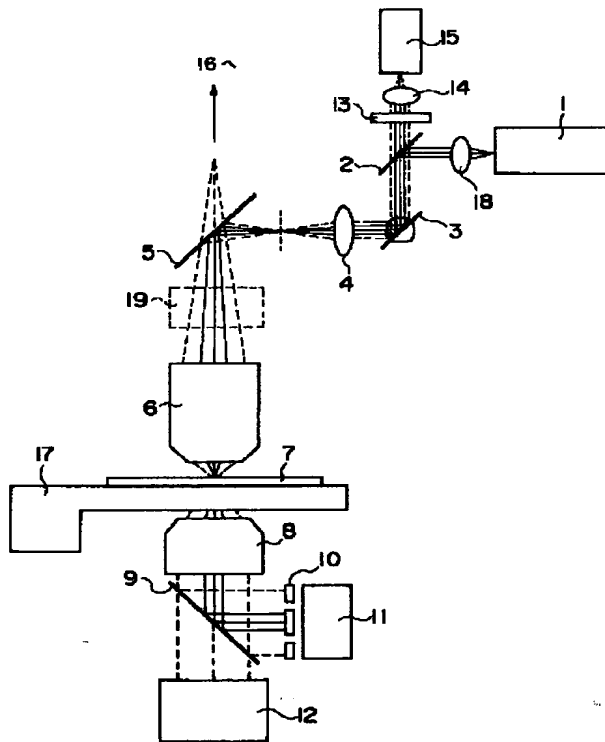
【図 4】 同実施例装置のコンピュータにおけるアドレス領域を示す模式図

【符号の説明】

1…レーザ光源、2…ダイクロックミラー、3…ガルバノミラー、4…瞳東栄レンズ、5…光路切換ミラー、6…対物レンズ、7…標本、8…コンデンサレンズ、9…ビームスプリッタ、10…リングスリット、11…フォトダイオード、12…透過照明光源、13…バリアフィ

ルタ、14…集光レンズ、15、15a~15c…光電子増倍管、16…顕微鏡観察光学系、17…走査テーブル、18…スポット投影レンズ、19…落射照明光源、20a~20d…信号処理入回路、22…コンピュータ、23…走査制御回路、24…本体制御部、25…ヘッドアンプ、26…アナログ積分器、27…A/D変換器、28…DSP（デジタル・シグナル・プロセッサ）、33…CPU、48a、48b…メモリボード、49…コネクタ、50…16ビットISAプラットフォーム、51a、51b…バンクメモリ、52…I/O、53…制御回路、54…書込アドレスカウンタ、55a、55b…ゲートバッファ、56…バンク切換回路、57…MPX（マルチプレクサ）

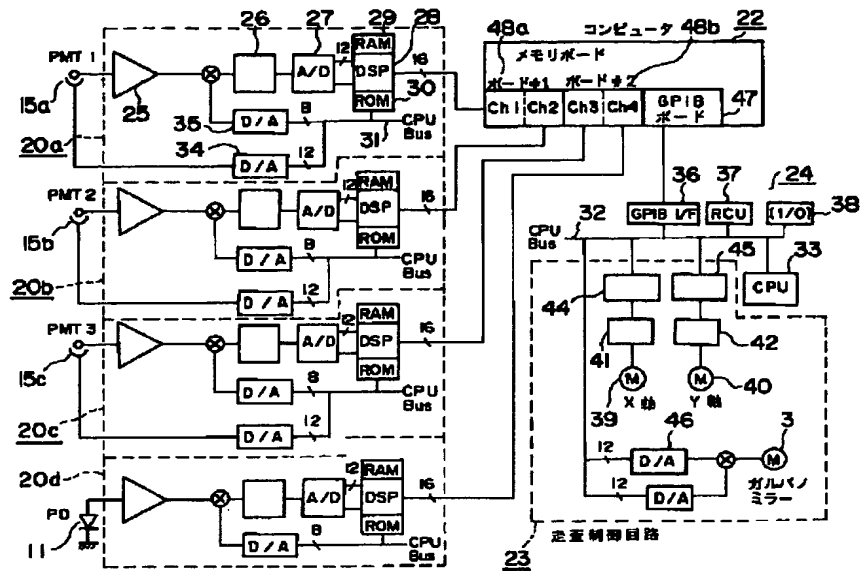
【図 1】



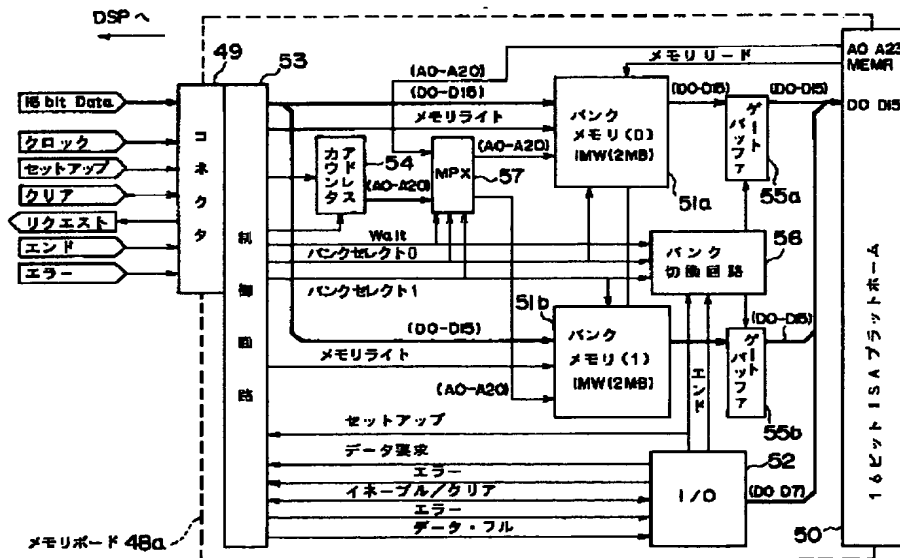
【図 4】

アドレス	メモリ領域	メモリボード割り付け
FFFFFFFH	2 MB	チャンネル 4 メモリデータ
OE00000H		チャンネル 3 メモリデータ
OC00000H	2 MB	チャンネル 2 メモリデータ
0A00000H		チャンネル 1 メモリデータ
0800000H 07FFFFFFH	8 MB	メモリボード #1
0000000H		

【図2】



【図3】



フロントページの続き

(72)発明者 リー・ディー・カメントスキー
 アメリカ合衆国、マサチューセッツ州
 02174、アーリントン、ドッジ・ストリー
 ト 32